

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

VON WOLFF M, STROWITZKI T

*Passive Glukosetransporter (GLUT) - Bedeutung bei der
Etablierung der Schwangerschaft*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2004; 14 (3) (Ausgabe
für Österreich), 24-32*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2004; 14 (3) (Ausgabe
für Schweiz), 19-23*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Passive Glukosetransporter (GLUT) – Bedeutung bei der Etablierung der Schwangerschaft

M. von Wolff, Th. Strowitzki

Für die Initiierung der Schwangerschaft ist eine adäquate Funktion der Spermatozoen, der Blastozyste und des Endometriums von entscheidender Bedeutung. Alle drei Zell-/Gewebetypen sind zwar in ihrer Art äußerst verschieden, sind aber dennoch auf ähnliche Grundprinzipien der Aufnahme und Verwertung von Energiesubstraten angewiesen. Die Aufnahme von Glukose erfolgt mittels passiver Glukosetransportermoleküle (GLUT), von denen bisher zwölf verschiedene, z. T. insulinabhängige Isoformen beschrieben wurden. Diese Transportermoleküle ermöglichen mit einer unterschiedlichen Glukoseaffinität einen bidirektionalen Hexosetransport durch die Zellmembran. In humanen Spermatozoen konnten immunzytochemisch die Glukosetransporter GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT8, der Fruktosetransporter GLUT5 und in geringen Konzentrationen GLUT4 mit einem Transportertypischen Verteilungsmuster nachgewiesen werden. Im Endometrium und in der Dezidua wurden die Isoformen GLUT1 und GLUT3 beschrieben, wohingegen die insulinabhängigen Transporter GLUT2, GLUT4 und GLUT8 nicht dargestellt werden konnten. Präimplantationsembryonen schließlich exprimieren im wesentlichen GLUT1 und GLUT3 sowie die insulinabhängigen Glukosetransporter GLUT2, GLUT4 und GLUT8. Die Regulation und Funktion der differenzierten GLUT-Expression ist letztlich noch nicht eindeutig geklärt. Untersuchungen an endometrialen Zellen *in vitro* deuten aber auf eine Bedeutung bei der stromalen Dezidualisierung hin. Des Weiteren weisen die verminderte endometriale Expression von GLUT1 bei idiopathisch sterilen Patientinnen und die gestörte Entwicklung der Präimplantationsembryonen bei GLUT-Ausschallexperimenten auf eine wesentliche, bisher jedoch nur im Ansatz verstandene Funktion bei der Etablierung der Schwangerschaft hin.

Initiation of pregnancy is dependant on an adequate function of spermatozoa, endometrium and preimplantation embryos. Cellular function is catalysed by facilitative glucose transporters (GLUT) which provide the cells with fuel. The family of glucose transporters comprises twelve different human glucose or fructose transporter isoforms which allow a bidirectional transmembranous transport of hexoses. Spermatozoa express GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4, GLUT8 and the fructose transporter GLUT5. Human endometrium expresses GLUT1 and GLUT3, whereas glucose transporters, involved in insulin dependant glucose uptake such as GLUT2, GLUT4 and GLUT8, could not be detected. In preimplantation embryos, expression of GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4, and GLUT8 was found. Regulation and function of GLUT-expression is still not clear. However, reduced stromal decidualisation by inhibition of GLUT, reduced endometrial GLUT1-expression in idiopathic infertile patients and impaired development of preimplantation embryos treated with GLUT-antisense RNA, suggest glucose transporters to play an essential role in the regulation of the very first steps of pregnancy. J Fertil Reprod 2004; 14 (3): 24–32.

Glukosetransporter – Schlüssel-moleküle bei der zellularen Funktion

Die Verfügbarkeit von Glukose als ein universelles Substrat für aerobe und anaerobe Metabolisierungen ist von zentraler Bedeutung für die zelluläre Homöostase. Der initiale Schritt bei der Metabolisierung der Glukose ist der transmembranäre Transport der Glukose. Da Glukose nicht frei in die Zelle diffundieren kann, stellt die Regulation des transmembranären Transportes durch die Phospholipidmembran ein entscheidendes Regulativum in der zellulären Funktion dar.

Die Transporterproteine lassen sich in zwei große Familien unterscheiden:

1. die aktiven Natrium-Glukose-Kotransporter im Dünndarm und in den proximalen tubulären Epithelzellen der Niere [1, 2], und
2. die passiven Glukosetransporter (GLUT), von denen bisher 12 Isoformen beschrieben wurden.

Da die aktiven Glukose-Kotransporter nicht in den Organen des Reproduktionssystems gebildet werden, soll im folgenden auf die passiven Glukosetransporter eingegangen werden.

Die Beschreibung zahlreicher neuer Glukosetransporter-Isoformen durch verschiedene Arbeitsgruppen hat zu einer verwirrenden Klassifizierung geführt. Deswegen wurde eine neue Nomenklatur eingeführt, die die Glukose-

transporter in Abhängigkeit von ihrer Gensequenz in drei Klassen unterteilt [3]. Am besten charakterisiert sind die Isoformen der Klasse I (GLUT1–4). Strukturell ähnlich sind die Transporter der Klasse II (GLUT5, 7, 9, 11), zu denen GLUT5 als Fruktosetransporter gehört. Klasse III umfaßt jene Transporter, die erst in den letzten Jahren entdeckt wurden und sich strukturell von denen der Klasse I und II unterscheiden.

Allen Glukosetransportern gemein ist eine ähnliche molekulare Struktur, die aus 12 transmembranären Helizes sowie spezifischen zusätzlichen Proteinsequenzen bestehen (Abbildung 1). Die transmembranären Helizes formen einen wassergefüllten Kanal, durch den die Glukosemoleküle in die Zelle gelangen. Voraussetzung für den Trans-

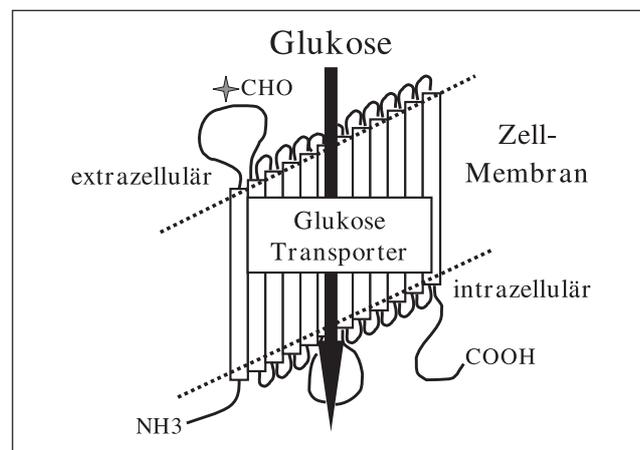


Abbildung 1: Darstellung eines passiven, Natrium-unabhängigen Glukosetransporters. Glukosetransporter bestehen aus 12 transmembranären Helizes sowie spezifischen zusätzlichen Proteinsequenzen. Die Helizes formen einen wassergefüllten Kanal, durch den die Glukosemoleküle in die Zelle gelangen. Voraussetzung ist die Bindung der Glukosemoleküle an eine extrazelluläre Glykosylierungsstelle, die mit Ausnahme der Glukosetransporter der Klasse III an der Domäne zwischen der ersten und zweiten Helix liegt (CHO) (mod. nach [4])

Eingelangt am: 19.03.2004, angenommen nach Review am: 17.06.2004

Aus der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Frauenklinik, Universitätsklinikum Heidelberg

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Michael von Wolff, Oberarzt der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Voßstraße 9, D-69115 Heidelberg, E-Mail: Michael.von.Wolff@med.uni-heidelberg.de

port ist die Bindung der Glukosemoleküle an eine extrazelluläre Glykosylierungsstelle, die mit Ausnahme der Glukosetransporter der Klasse III an der Domäne zwischen der ersten und zweiten Helix liegt [3–5].

Neben der Molekularstruktur lassen sich die passiven Glukosetransporter funktionell in jene Transporter, welche insulinabhängig Glukose zu transportieren vermögen (GLUT2, GLUT4, GLUT8) und jene, die insulinunabhängig sind, unterscheiden. Des weiteren finden sich neben funktionellen auch organspezifische Unterschiede in der Expression der am besten charakterisierten Glukosetransporter der Klasse I: GLUT1 reguliert ubiquitär die basale Glukoseaufnahme [6] und wird in hohen Konzentrationen in Erythrozyten und in der Plazenta gefunden [7]. GLUT2 ist ein Transporter mit niedriger Affinität und reguliert insulinabhängig die Glukoseaufnahme in der Leber, dem Dünndarm und der Niere [8]. GLUT3 ist ein Transporter mit einer hohen Affinität und findet sich insbesondere in Geweben mit einem starken Glukosemetabolismus wie Gehirn, Hoden und Plazenta [9–12]. GLUT4 ist der wichtigste insulinabhängige Glukosetransporter, der die schnelle Glukoseaufnahme in der Skelettmuskulatur, in den kardialen Muskelzellen sowie in Adipozyten und Plazentazellen reguliert [6, 13, 14].

Die ubiquitäre Expression einzelner Glukosetransportermoleküle und deren zentrale Bedeutung im zellulären Stoffwechsel weist auch auf eine Expression und Funktion im Reproduktionssystem hin, auf die im folgenden eingegangen werden soll.

Expression und Regulation der Glukosetransporter in Spermatozoen

Spermatozoen interagieren im Reproduktionstrakt mit gänzlich verschiedenen Mikromilieus, die eine hohe Flexibilität auch bei der Aufnahme von Energiesubstraten erfordern. In den Tubuli seminiferi, den Hodenkanälchen, finden sich nur geringe Glukosekonzentrationen, wogegen die Glukosekonzentrationen im Seminalplasma stark schwanken (0–5 µM) [15–17]. Die Glukosekonzentrationen im Sekret des weiblichen Genitaltraktes liegen in der Tube zwischen 0,5 und 2,3 µM und im Uterus zwischen 3,15 und 5,7 µM [18, 19]. Fruktose, eine Hexose, welche für den Erhalt der Spermienmotilität von großer Bedeutung zu sein scheint, findet sich sogar in einer Konzentration von bis zu 25 µM im Seminalplasma [15, 17]. Es wird angenommen, daß die somit erforderliche Expression unterschiedlicher Hexosetransporter eine funktionelle Adaptation der Spermien an unterschiedliche Bedingungen der verschiedenen Mikromilieus darstellt [20].

In humanen Spermatozoen konnten immunzytochemisch die Glukosetransporter GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT8, der Fruktosetransporter GLUT5 und in geringen Konzentrationen GLUT4 nachgewiesen werden (Tabelle 1) [10,

Tabelle 1: Expression verschiedener GLUT-Isoformen im humanen Reproduktionssystem

GLUT-Isoform	1	2	3	4	8
Spermatozoen [20, 21]	X	X	X	X	X
Endometrium [22, 23]	X	0	X	0	0
Präimplantationsembryonen [35]	X	0	0	0	

X = Isoform nachgewiesen; 0 = Isoform nicht nachgewiesen

20, 21]. Die Verteilung der Transporter in den Spermatozoen zeigte ein Isoformen-spezifisches Verteilungsmuster. Die Spermienköpfe wiesen eine starke Färbung, insbesondere für GLUT1 und GLUT5 und im akrosomalen Bereich für GLUT3 und GLUT5 fanden sich insbesondere im mitochondrienhaltigen Mittelstück und GLUT1 wurde im fibrillenhaltigen Haupt- und Endstück des Schwanzes detektiert.

Unklar ist bisher, wie die Expression der Glukosetransporter reguliert wird. Es wird zwar eine insulinabhängige Translokation von intrazellulärem GLUT8 in die Plasmamembran diskutiert [21], was eine Bedeutung von GLUT8 bei der akrosomalen Reaktion implizieren könnte, ein Nachweis eines solchen Regulationsmechanismus steht jedoch aus.

Expression und Regulation der Glukosetransporter im humanen Endometrium

Das Endometrium ist ein Gewebe, dessen hohe Metabolisierungsrate eine ausreichende Versorgung mit Energieträgern wie der Glukose erfordert. In der ersten Zyklushälfte, der Proliferationsphase, wird Glykogen in die endometrialen Epithelzellen eingelagert und in der zweiten Zyklushälfte, der Sekretionsphase, findet sich zunehmend Glykogen in den endometrialen Stromazellen. Die Glykogeneinlagerung läßt eine zunehmende Glukoseaufnahme auf dem Boden einer ansteigenden Expression der Glukosetransportermoleküle vermuten, die als Vorbereitung für die energieintensiven endometrialen Umbauprozesse in der Frühschwangerschaft angesehen werden können.

In der Tat wurde immunhistochemisch und molekularbiologisch eine differenzierte Expression der Glukosetransporter im Verlauf des Menstruationszyklus und in der Frühgravidität beschrieben (Tabelle 1) [22, 23]. Im Endometrium und in der Dezidua werden die Isoformen GLUT1 und GLUT3 exprimiert, wohingegen die insulinabhängigen Transporter GLUT3, GLUT4 und GLUT8 nicht dargestellt werden konnten. Die Expression sowohl von GLUT1 als auch von GLUT3 steigt im Verlauf des Zyklus und in

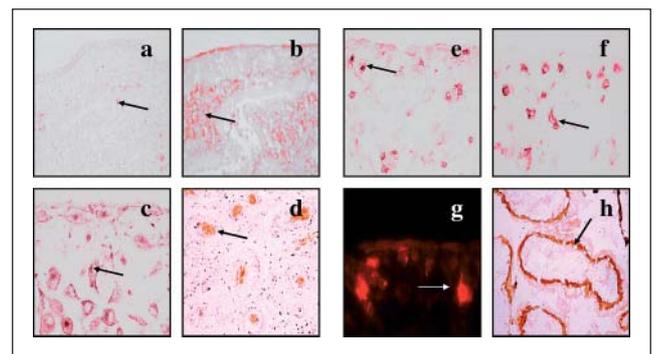


Abbildung 2: Immunhistochemische Färbung von GLUT1 und GLUT3 im humanen Endometrium und der Dezidua. Das Stroma der Proliferationsphase (Zyklustag 1–14) (a, Pfeil) zeigt keine GLUT1-Färbung, wogegen diese in der folgenden Sekretionsphase (Zyklustag 15–28) (b, Pfeil) und in der Dezidua (5.–9. Schwangerschaftswoche) (c, Pfeil) kontinuierlich zunimmt. Immunzellen zeigen keine GLUT1-Färbung. Positiv-Kontrolle: Erythrozyten der Plazenta (d, Pfeil). Das Färbemuster für GLUT3 (e, Pfeil) ist ähnlich jenem der CD45-positiven endometrialen Leukozyten (f, Pfeil). Die Identität der GLUT3-positiven endometrialen Zellen als CD45-positiv Leukozyten wurde mittels einer Doppel-Immunfärbung bestätigt (g, Pfeil: gefärbte Zellen = positive Färbung für GLUT3 und CD45). Positiv-Kontrolle (h): Plazentare Zytotrophoblast der Frühgravidität (Vergrößerung: a, b, d, h: x 200; c, e, f, g: x 650).

der Dezidua an, wobei der Anstieg von GLUT3 überwiegend auf dessen Expression in endometrialen CD45-positiven Immunzellen zurückzuführen ist und der Anstieg von GLUT1 auf einer Expressionszunahme in endometrialen Stromazellen beruht. Obwohl der zyklusabhängige Anstieg eine direkte Regulation durch 17 β -Östradiol oder Progesteron vermuten läßt, konnte eine zunehmende GLUT-Expression durch eine kurzzeitige Steroidstimulation stromaler Zellen *in vitro* nicht nachgewiesen werden. Nur eine mehrwöchige Stimulation endometrialer Stromazellen mit 17 β -Östradiol und Progesteron und die damit verbundene Dezidualisierung der Stromazellen führte zu einer mehrfachen Expressionszunahme von GLUT1. Ob die zunehmende Expression von GLUT1 nur eine Begleiterscheinung der Dezidualisierung ist oder möglicherweise eine entscheidende Voraussetzung für die Dezidualisierung darstellt, wurde durch die Hemmung der Glukosetransportermoleküle mittels Cytochalasin B in dezidualisierenden Stromazellen untersucht. Eine zunehmende Konzentration von Cytochalasin B führte zu einer verringerten Prolaktinproduktion als Beleg für eine zunehmende Hemmung der Dezidualisierung. So scheint eine ungestörte Funktion der Glukosetransportermoleküle eine Voraussetzung für die stromale Dezidualisierung zu sein.

Diese Ergebnisse werden z. T. durch Versuche im Rattenmodell untermauert. Korgun et al., 2001 [24], fanden in der Ratte eine deutliche Zunahme der GLUT1-Expression zum Zeitpunkt der Implantation. Die starke Expression von GLUT3 in Immunzellen wurde ebenso von Korgun et al., 2002 [25], gestützt, da eine zunehmende Expression von GLUT3 in peripheren Monozyten im zweiten Trimenon dargestellt werden konnte. Im Unterschied zum Rattenmodell und der humanen Plazenta werden im humanen Endometrium jedoch ausschließlich insulinunabhängige Glukosetransportermoleküle exprimiert. So konnten das im Rattenendometrium [24] und in der humanen Plazenta beschriebene GLUT4 [14, 24] und GLUT2 sowie GLUT8 nicht detektiert werden. Dennoch darf aus diesem Expressionsmuster nicht der Schluß gezogen werden, daß die Regulation der humanen endometrialen Glukosetransporter von den Glukose-Serumspiegeln und einer diabetischen

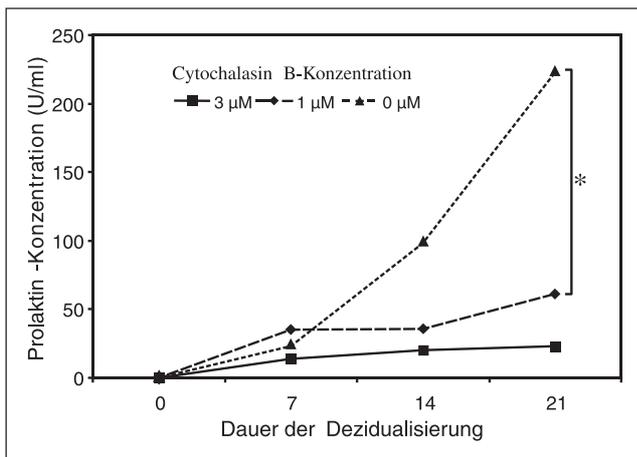


Abbildung 3: Hemmung der Dezidualisierung durch Hemmung der Glukosetransporterfunktion. Die in anderen Experimenten zuvor dargestellte Korrelation einer steigenden stromalen GLUT1-Expression mit einer zunehmenden Dezidualisierung der Stromazellen läßt eine Bedeutung der Glukosetransporter bei der stromalen Dezidualisierung vermuten. Diese Vermutung wird durch die in dieser Abbildung dargestellte, signifikante ($p < 0,05$) verringerte, stromale Prolaktinsekretion – als Nachweis einer reduzierten Dezidualisierung – in Folge einer Hemmung der Glukosetransporter mit Cytochalasin B untermauert. (© 2003 The Endocrine Society. Nachdruck aus [23] mit Genehmigung).

Insulinresistenz unabhängig sind. So vermögen eine Glukokortikoid-Gabe [26] und erhöhte Glukose-Serumspiegel [27] in der Plazenta der Maus und des Menschen [28] die Expression des insulinunabhängigen Glukosetransporters GLUT1 zu reduzieren. Somit scheint die Zelle vor einer übermäßigen Glukoseaufnahme durch eine Anpassung der GLUT-Expression geschützt zu werden.

Expression und Regulation der Glukosetransporter in der Blastozyste

Präimplantationsembryonen benutzen während der Furchungsstadien überwiegend Laktat und Pyruvat und mit Beginn der Blastozystenentwicklung Glukose zur Energiebereitstellung. Nur ein geringer Prozentsatz der Glukose scheint für die Makromolekülsynthese genutzt zu werden (1–2 % in Rattenblastozysten) [29]. Neben dem Zitratzyklus nutzen Blastozysten die Glykolyse zur Energiegewinnung. Die Glykolyse erfolgt sowohl aerob als auch anaerob. Obwohl die anerobe Glykolyse unter dem Aspekt der ATP-Gewinnung weniger günstig ist, stellt sie vermutlich eine Anpassung an die niedrigen Sauerstoffkonzentrationen von 1,5–6 % im Uteruslumen dar [30].

Die Blastozysten müssen ähnlich den Spermatozoen eine erhebliche Bandbreite an Glukosekonzentrationen im weiblichen Genitaltrakt von 0,5–5,7 μ M tolerieren [18, 19]. Ein Entwicklungsstillstand der Blastozysten bei Glukoseentzug [31, 32] und eine erhöhte Mißbildungsrate sowie eine verminderte Zellzahl bei extremen Glukoseschwankungen [33, 34] zeigt allerdings die Grenzen der blastozystären Kompensationsfähigkeit auf.

Neuere Daten über die blastozystäre Expression der Glukosetransporter wurden aus ethischen Gründen überwiegend im Tiermodell erhoben. Lediglich Dan-Goor et al., 1997 [35], untersuchten die Expression von GLUT1–GLUT4 in humanen Oozyten und in polyploiden Präimplantationsembryonen und fanden eine Expression von GLUT1, wohingegen GLUT2–GLUT4 nicht detektiert werden konnten (Tabelle 1). Inwieweit diese Daten aufgrund der Untersuchung abnormaler Embryonen repräsentativ sind, ist unklar. Untersuchungen in der Maus, der Ratte, dem Kaninchen und dem Rind zeigten eine Expression eines breiten Spektrums von Glukosetransportern in den Präimplantationsembryonen [36]. Das Expressionsmuster weist jedoch zell- und stadienspezifische Unterschiede in der Verteilung der GLUT-Isoformen und Unterschiede zwischen den Spezies auf. Für alle Spezies gilt aber eine Ausstattung mit GLUT-Isoformen, die in ihrer Vielfalt die für den Glukosetransport nötige GLUT-Ausstattung zu übersteigen scheint. Des weiteren findet sich – im Gegensatz zum Endometrium – auch eine Expression insulinabhängiger GLUT-Isoformen wie GLUT4 und GLUT8.

Das komplexe Expressionsmuster wirft die Frage auf, wie die Glukoseaufnahme in den Präimplantationsembryonen reguliert wird. Zum einen steigt die Expression von GLUT1 und GLUT3 durch Glukoseentzug und durch einige Wachstumsfaktoren an. Hohe Glukosekonzentrationen scheinen hingegen die Expression von GLUT1 und GLUT3 zu verringern [36]. Ob die Glukoseaufnahme auch insulinabhängig reguliert wird, ist unklar. Zwar wurden neben den insulinunabhängigen GLUT-Isoformen GLUT4 und GLUT8 auch der Insulinrezeptor, z. B. auf Kaninchenblastozysten, nachgewiesen [37], der Nachweis einer insulinabhängigen Glukoseaufnahme konnte jedoch bisher nicht erbracht werden.

Dysregulation der Glukosetransporter-Expression – Ursache idiopathischer Infertilität?

Spermatozoen, Endometrium und Präimplantationsembryonen weisen ein großes Spektrum verschiedener Glukosetransporter-Isoformen auf, deren Expressionsmuster entwicklungsabhängige Veränderungen erfährt. Somit erscheint es durchaus vorstellbar, daß eine veränderte Expression der Glukosetransporter eine zelluläre Funktionsstörung und somit eine Sterilität nach sich zieht.

In Spermatozoen werden einzelne GLUT-Isoformen wie GLUT1, GLUT5 und GLUT8 im Spermienkopf und dort insbesondere im akrosomalen Bereich gefunden. Entsprechend wurde eine Bedeutung bei der akrosomalen Reaktion und damit bei der Befruchtung der Eizellen diskutiert, ein Nachweis einer solchen Funktion steht jedoch aus. Auch die Möglichkeit einer reduzierten Spermienmotilität durch eine Störung der Glukosetransporterexpression im Hoden und in den Schwanzabschnitten der Spermatozoen erscheint vorstellbar, konnte jedoch auch noch nicht nachgewiesen werden.

Im Endometrium idiopathisch infertiler Patientinnen wurde eine reduzierte Expression von GLUT1 beschrieben [23]. Somit erscheint eine gestörte Dezidualisierung stromaler Zellen aufgrund einer verminderten Expression von GLUT1 vorstellbar. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, daß die verminderte GLUT-Expression lediglich ein Epi-Phänomen einer anderen, bisher unbekanntenden endometrialen Funktionsstörung ist, die eine reduzierte GLUT-Expression zur Folge hat.

Neue Versuchsergebnisse deuten auf eine Funktion der Glukosetransporter bei der Entwicklung der Präimplantationsembryonen hin, die über die Glukoseaufnahme hinausgeht. Bei antisense-Ausschaltexperimenten mit GLUT1, GLUT3 und GLUT8 reduzierte sich nicht nur die Glukoseaufnahme der Embryonen, sondern es kam im Maus- und Rattenmodell auch zu einer Entwicklungsblockierung im Morulastadium, zu einem Anstieg der Apoptoserate oder zu erniedrigten Graviditätsraten nach Embryotransfer [38–40]. Unklar ist, ob die differenzierte Expression einer Vielzahl verschiedener Transportermoleküle von Bedeutung ist. Zum einen existiert bisher kein Nachweis einer insulinabhängigen Glukoseaufnahme trotz der Expression der insulinabhängigen Transporter GLUT4 und GLUT8 und zum anderen stellt bereits die Expression von GLUT1 und GLUT3 ein für die Regulation der Zelle effizientes Glukosetransportsystem dar [41, 42].

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß eine Dysregulation der Glukosetransporter aufgrund deren regulativer Funktion bei der zellulären Versorgung mit Energiesubstraten eine potentielle Ursache einer idiopathischen Sterilität ist, daß jedoch beim derzeitigen Stand der Forschung ein solcher Zusammenhang noch nicht definitiv hergestellt werden kann.

Literatur:

1. Sacktor B. Sodium-coupled hexose transport. *Kidney Int* 1989; 36: 342–50.
2. Wright E, Hirayama B, Loo D, Turk D, Hager K. Intestinal sugar transport. In: Johnson (ed). *Physiology of Gastrointestinal tract*. vol II, (ed 3). Raven Press, New York, 1994.
3. Joost HG, Bell GI, Best JD, Birnbaum MJ, Charron MJ, Chen YT, Doege H, James DE, Lodish HF, Moley KH, Moley JF, Mueckler M, Rogers S, Schurmann A, Seino S, Thorens B. Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. *Am J Physiol* 2002; 282: E974–6.

4. Zhang JZ, Behrooz A, Ismail-Beigi F. Regulation of glucose transport by hypoxia. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 189–202.
5. Hruz PW, Mueckler MM. Structural analysis of the GLUT1 facilitative glucose transporter (review). *Mol Membr Biol* 2001; 18: 183–93.
6. Mueckler M. Family of glucose-transporter genes. Implications for glucose homeostasis and diabetes. *Diabetes* 1990; 39: 6–11.
7. Hahn T, Desoye G. Ontogeny of glucose transport systems in the placenta and its progenitor tissues. *Early Pregnancy* 1996; 2: 168–82.
8. Thorens B, Cheng ZQ, Brown D, Lodish HF. Liver glucose transporter: a basolateral protein in hepatocytes and intestine and kidney cells. *Am J Physiol* 1990; 259: C279–C285.
9. Maher F, Vanucci S, Takeda J, Simpson I. Expression of mouse GLUT3 and human GLUT3 glucose transporter proteins in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 182: 703–11.
10. Burant CF, Davidson NO. GLUT3 glucose transporter isoform in rat testis: localization, effect of diabetes mellitus, and comparison to human testis. *Am J Physiol* 1994; 267: R1488–R1495.
11. Boileau P, Mrejen C, Girard J, Hauguel-de Mouzon S. Overexpression of GLUT3 placental glucose transporter in diabetic rats. *J Clin Invest* 1995; 96: 309–17.
12. Hauguel-de Mouzon S, Challier JC, Kacemi A, Caüzac M, Malek A, Girard J. The GLUT3 glucose transporter isoform is differentially expressed within human placental cell types. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2689–94.
13. Bell GI, Kayano T, Buse JB, Burant CF, Takeda J, Lin D, Fukumoto H, Seino S. Molecular biology of mammalian glucose transporters. *Diabetes Care* 1990; 1: 198–208.
14. Xing AY, Challier JC, Lepercq J, Caüzac M, Charron MJ, Girard J, Hauguel-de Mouzon S. Unexpected expression of glucose transporter 4 in villous stromal cells of human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4097–101.
15. Tauber PF, Zaneveld LJ, Propping D, Schumacher GF. Components of human split ejaculates. I. Spermatozoa, fructose, immunoglobulins, albumin, lactoferrin, transferrin and other plasma proteins. *J Reprod Fertil* 1975; 43: 249–67.
16. Paz GF, Sofer A, Homonnai ZT, Kraicer PF. Human semen analysis: seminal plasma and prostatic fluid compositions and their interrelations with sperm quality. *Int J Fertil* 1977; 22: 140–7.
17. Patel SM, Skandhan KP, Mehta YB. Seminal plasma fructose and glucose in normal and pathological conditions. *Acta Eur Fertil* 1988; 19: 329–32.
18. Casslen B, Nilsson B. Human uterine fluid, examined in undiluted samples for osmolarity and the concentrations of inorganic ions, albumin, glucose, and urea. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 877–81.
19. Gardner DK, Lane M, Calderon I, Leeton J. Environment of the pre-implantation human embryo in vivo: metabolite analysis of oviduct and uterine fluids and metabolism of cumulus cells. *Fertil Steril* 1996; 65: 349–53.
20. Angulo C, Rauch MC, Droppelmann A, Reyes AM, Slebe JC, Delgado-Lopez F, Guaiquil VH, Vera JC, Concha II. Hexose transporter expression and function in mammalian spermatozoa: cellular localisation and transport of hexoses and vitamin C. *J Cell Biochem* 1998; 71: 189–203.
21. Schurmann A, Axer H, Scheepers A, Doege H, Joost HG. The glucose transport facilitator GLUT8 is predominantly associated with the acrosomal region of mature spermatozoa. *Cell Tissue Res* 2002; 307: 237–42.
22. Strowitzki T, Capp E, von Wolff M, Müller-Höcker J. Expression of glucose transporter 1 in human endometrial and decidual tissue. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 219–24.
23. von Wolff M, Ursel S, Hahn U, Steldinger R, Strowitzki T. Glucose transporter proteins (GLUT) in human endometrium: expression, regulation, and function throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3885–92.
24. Korgun ET, Demir R, Hammer A, Dohr G, Desoye G, Skofitsch G, Hahn T. Glucose transporter expression in rat embryo and uterus during decidualization, implantation, and early postimplantation. *Biol Reprod* 2001; 65: 1364–70.
25. Korgun ET, Demir R, Sedlmayr P, Desoye G, Arikian GM, Puerstner P, Haeusler M, Dohr G, Skofitsch G, Hahn T. Sustained hypoglycemia affects glucose transporter expression of human blood leukocytes. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28: 152–9.
26. Hahn T, Barth S, Graf R, Engelmann M, Beslagic D, Reul JM, Holsboer F, Dohr G, Desoye G. Placental glucose transporter expression is regulated by glucocorticoids. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1445–52.
27. Ogura K, Sakata M, Okamoto Y, Yasui Y, Tadokoro C, Yoshimoto Y, Yamaguchi M, Kurachi H, Maeda T, Murata Y. 8-bromo-cyclicAMP stimulates glucose transporter-1 expression in a human choriocarcinoma cell line. *J Endocrinol* 1999; 164: 171–8.
28. Gaither K, Quraishi AN, Illsley NP. Diabetes alters the expression and activity of the human placental GLUT1 glucose transporter. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 695–701.

29. Dufresnes E, Vanderheyden I, Robin D, Delcourt J, Pampfer S, De Hertogh R. Glucose and pyruvate metabolism in preimplantation blastocysts from normal and diabetic rats. *J Reprod Fertil* 1993; 98: 169–77.
30. Fischer B, Bavister BD. Oxygen tension in the oviduct and uterus of rhesus monkeys, hamsters and rabbits. *J Reprod Fertil* 1993; 899: 673–9.
31. Bavister BD. Glucose and culture of human embryos. *Fertil Steril* 1999; 72: 233–4.
32. Leppens-Luisier G, Urner F, Sakkas D. Facilitated glucose transporters play a crucial role throughout mouse preimplantation embryo development. *Hum Reprod* 2001; 16: 1229–36.
33. Vercheval M, De Hertogh R, Pampfer S, Vanderheyden I, Michiels B, De Bernardi P, De Meyer R. Experimental diabetes impairs rat embryo development during the preimplantation period. *Diabetologia* 1990; 33: 187–91.
34. Chi MM, Pingsterhaus J, Carayannopoulos M, Moley KH. Decreased glucose transporter expression triggers BAX-dependent apoptosis in the murine blastocyst. *J Biol Chem* 2000; 275: 40252–7.
35. Dan-Goor M, Sasson S, Davarashvili A, Almagor M. Expression of glucose transporter and glucose uptake in human oocytes and preimplantation embryos. *Hum Reprod* 1997; 12: 2508–10.
36. Fischer B, Navarrete-Santos A. Glukose, Glukosetransporter und Insulin. Bedeutung und Weichenstellungen in der frühen Embryonalentwicklung für Wachstum und Entwicklung. *Reproduktionsmedizin* 2003; 19: 195–201.
37. Navarrete-Santos A, Tonack S, Kirstein M, Fischer B. Significance of insulin for energy metabolism in mammalian preimplantation embryos. Part 1: expression of insulin receptor and glucose transporter 4 in rabbit blastocysts. *Ann Anat* 2003; 185 (Suppl): 165.
38. Brison DR, Hewitson LC, Leese HJ. Glucose, pyruvate, and lactate concentrations in the blastocoel cavity of rat and mouse embryos. *Mol Reprod Dev* 1993; 35: 227–32.
39. Moley KH, Chi MM, Manchester JK, McDougal DB, Lowry OH. Alterations of intraembryonic metabolites in preimplantation mouse embryos exposed to elevated concentrations of glucose: a metabolic explanation for the developmental retardation seen in preimplantation embryos from diabetic animals. *Biol Reprod* 1996; 54: 1209–16.
40. Pinto AB, Carayannopoulos MO, Hoehn A, Dowd L, Moley KH. Glucose transporter 8 expression and translocation are critical for murine blastocyst survival. *Biol Reprod* 2002; 66: 1729–33.
41. Pantaleon M, Harvey MB, Pascoe WS, James DE, Kaye PL. Glucose transporter GLUT3: ontogeny, targeting, and role in the mouse blastocyst. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3795–800.
42. Pantaleon M, Kaye PL. Glucose transporters in preimplantation development. *Rev Reprod* 1998; 3: 77–81.



PD Dr. med. Michael von Wolff

Er studierte an der RWTH Aachen und im Rahmen eines Stipendiums des Deutschen Akademischen Austauschdienstes an den Guy's und St. Thomas's Hospitals in London Humanmedizin. Nach seinem Studienabschluss im Jahr 1994 arbeitete er für 1,5 Jahre als wissenschaftlicher Assistent im Institut für Anatomie und Reproduktionsbiologie bei Prof. Dr. Dr. H. M. Beier in Aachen, um anschließend seine klinische Ausbildung in der Frauenklinik des Klinikums Großhadern bei Prof. Dr. H. Hepp in München zu beginnen. Nach seiner Promotion im Jahr 1997 zum Thema „Ein-dimensionale und zwei-dimensionale elektrophoretische Analyse humaner Uterussekretproteine“ bei Prof. Dr. Dr. H.M. Beier wurde ihm ein Forschungsstipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes verliehen, mit dessen Hilfe er 1998/1999 im North Shore University Hospital bei Prof. S. Tabibzadeh weiterführende Untersuchungen zur Regulation und Dysregulation des Endometriums durchführte. Im Jahr 2000 wechselte Dr. von Wolff an die Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Frauenklinik Heidelberg zu Prof. Dr. T. Strowitzki, wo er im Jahr 2002 Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe wurde und seine Schwerpunktausbildung der Gynäkologischen Endokrinologie absolvierte. Seine Untersuchungen zur Regulation und Dysregulation des humanen Endometriums wurden mit mehreren Wissenschaftspreisen gewürdigt und mündeten in die Erteilung der Venia legendi für das Fach Gynäkologie und Geburtshilfe der Medizinischen Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg im Juli 2004. Neben seinen wissenschaftlichen Untersuchungen zur Regulation des Endometriums legt Dr. von Wolff seine wissenschaftlichen und klinischen Schwerpunkte auf die Diagnostik und Therapie habitueeller Aborte, auf die Endometriose und auf die Fertilitätsprotektion bei und nach zytotoxischen Therapien.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)